

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-503922

(43)公表日 平成8年(1996)4月30日

(51)Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 307/79		8217-4C	
A 6 1 K 31/34	A A B	9454-4C	
	A B N	9454-4C	
C 0 7 D 307/80		8217-4C	
307/81		8217-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-517452
(86)(22)出願日 平成5年(1993)3月10日
(85)翻訳文提出日 平成6年(1994)10月6日
(86)国際出願番号 PCT/US93/02107
(87)国際公開番号 WO93/20057
(87)国際公開日 平成5年(1993)10月14日
(31)優先権主張番号 92400956.6
(32)優先日 1992年4月6日
(33)優先権主張国 欧州特許機構 (EP)
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, FI, HU, J P, KR, NO, NZ, US

(71)出願人 メレルダウファーマス-ティカルズ イン
コーポレイテッド
アメリカ合衆国 45215-6300 オハイオ
州 シンシナチ ビー. オー. ボックス
156300 イースト ガルブレイスロード
2110
(72)発明者 グリサル, ジェイ. マーティン
フランス国 ウィセンブルグ エフ.
67160 リュ ド マルアウズ 7 ウイ
ンガースパッハ ルティセメント
(74)代理人 弁理士 佐々井 克郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2, 3-ジヒドロ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタアルキル-5-ベンゾフラノールの新規な誘導
体類

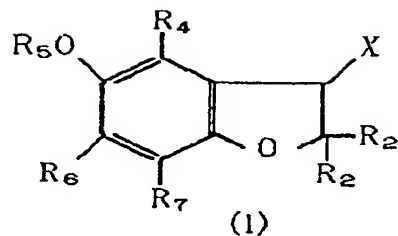
(57)【要約】

2, 3-ジヒドロ-ベンゾフラノール、その中間体、及びそ
の調製に有用な製法。これらの化合物は、フリーラジカ
ル除去剤であり、卒中、神経系の外傷、又は再灌流ダメ
ージなど、フリーラジカル除去剤で処置できる症状の処
置に有用である。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

1. 式



〔式中〕

R_2 は C_{1-6} アルキルであるか、又は両方の R_2 部分はこれらが結合するの炭素原子と一緒に C_{5-6} 環式ヒドロカルビル部分を形成し；

R_4 は C_{1-6} アルキルであり；

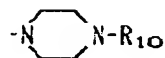
R_5 は H 又は $-C(O)R$ であり、ここでは H、又は C_{1-6} アルキルであり；

R_6 は C_{1-6} アルキルであり；

R_7 は H 又は C_{1-6} アルキルであり；

X は $COOR_8$ 、 CH_2OH 、ハロメチル、 $C(O)A$ 、又は $-CH_2A$ であり；

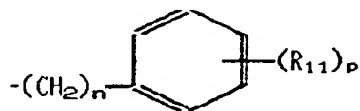
A は $-NR_9R_9$ 、 $-N^{(+)}(R_8R_8R_8)Q^{(-)}$ 、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、又は



であり；

R_8 は H、 C_{1-6} アルキル、又は $-(CH_2)_m-A$ であって、ここで m は 2、3、又は 4 であり；

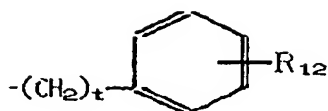
R_9 は H、 C_{1-6} アルキル、又は



であって、n は 1、2、3、又は 4、p は 1、2、又は 3 であり；

R_{10} は H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、ヒドロキシアルキル (C_{2-6})、ジヒドロキシアルキル (C_{3-6})、

)、 C_{2-8} アシロキシアルキル (C_{2-8})、 C_{1-6} アルコキシアルキル (C_{1-6})、
 $-(CH_2)_{2-8}-O-(CH_2)_{2-8}OH$ 、



(ここで t は 0、1、又は 2)、又はピリミジニルであり；

R_{11} は H、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、又はハロゲンであり；

R_{12} はオルソ C_{1-6} アルコキシ、オルソ C_{1-6} アルキル、又は p -ハロであり；

アリール又は

Q はハロゲン()又は $-()SO_2R_1$ であって、ここで R_1 は H、 C_{1-6} アルキル、アリール、又はアラルキルである。)の化合物類、それらの立体異性体類と混合物類、及び製薬上受け入れられるそれらの塩類。

2. 各 R_2 がメチルである請求項 1 に記載の化合物。

3. R_4 がメチルである請求項 1 に記載の化合物。

4. R_5 が水素である請求項 1 に記載の化合物。

5. R_6 がメチルである請求項 1 に記載の化合物。

6. A が である請求項 1 に記載の化合物。

7. R_{10} がメチルである請求項 6 に記載の化合物。

8. 化合物が

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボン酸

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-メタノール

3-ブロモメチル-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-5-オール及びO-アセテート

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-ジメチルアミノメチル-1-ベンゾフラン-5-オール塩酸塩

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-N,N,N-2,2,4,6,7-オクタメチル-1-ベンゾフラン-
3-メタナミニウム4-メチルベンゼンスルホネート

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(1-メチルエチルアミノ)-メチル-
1-ベンゾフラン-5-オール塩酸塩

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(1-ピペリジノ)メチル-1-ベンゾ
フラン-5-オール

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルピペラジノ)-メチル-1-
ベンゾフラン-5-オール二塩酸塩

5-アセトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルピペラジ
ノ)メチル-1-ベンゾフラン二酸マレエート

2,3-ジヒドロ-3-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジノ]メチル-2,2,4,
6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-5-オール二酸マレエート

5-アセトキシ-3-[4-(2-アセトキシエチル)ピペラジノ]メチル-2,3-ジヒド
ロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン二酸マレエート

2,3-ジヒドロ-3-[4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジノ]メ
チル-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-5-オール二酸マレエート

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジノ
]メチル-1-ベンゾフラン-5-オール酸マレエート

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-[4-(フェニルメチル)ピペラジノ
]メチル-1-ベンゾフラン-5-オール二酸マレエート

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)
エチル]メチルアミノ]メチル-1-ベンゾフラン-5-オール酸マレエート

3-アミノメチル-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-5-オ
ール塩酸塩

5-アセトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-

1-ベンゾフラン-3-カルボン酸の3R及び3S-エナンチオマー類

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルピペラジノ)-メチル-1

-ベンゾフラン-5-オール二塩酸塩水和物の3R-(+)-及び3S-(-)-エナンチオマー類

5-アセトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-5-カルボキシクロライド

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピペラジン二酸マレエートを伴った2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボン酸エステル

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルピペラジン-1-カルボキシ)-1-ベンゾフラン-5-オール酸マレエート

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボキシ]-1-ベンゾフラン-5-オール酸マレエート

である請求項1に記載の化合物。

10. 請求項1に記載の化合物及び製薬上受入れられる担体を含んでいる製剤組成物。

11. 請求項1に記載の化合物の有効量を投与することからなる再灌流損傷の為に患者の処置する方法。

12. 請求項1に記載の化合物の有効量を投与することからなる脳卒中又は神経系外傷を処置する方法。

13. 製薬活性化合物としての用途の為の請求項1に記載

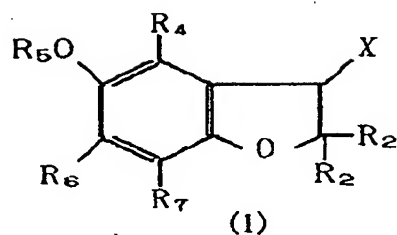
の化合物。

14. 脳卒中又は神経系外傷又は再灌流損傷を処置する用途の為の請求項1に記載の化合物。

15. 脳卒中又は神経系外傷又は再灌流損傷の処置の為の請求項14に記載の製剤組成物。

16. 製薬上受入れられる担体と組合せる場合もある脳卒中又は神経系外傷又は再灌流損傷の処置の為の製剤組成物を製造する為の請求項1に記載の化合物の用途。

17. 式



[式中]

R_2 は C_{1-6} アルキルであるか、又は両方の R_2 部分はそれらが結合している炭素原子と一緒に C_{5-6} 環式ヒドロカルビル部分を形成し；

R_4 は C_{1-6} アルキルであり；

R_5 はH又は $-C(O)R$ であり、ここでRはH、又は C_{1-6} アルキルであり；

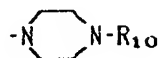
R_6 は C_{1-6} アルキルであり；

R_7 はH又は C_{1-6} アルキルであり；

Xは $COOR_8$ 、 CH_2OH 、ハロメチル、 $C(O)A$ 、又は $-CH_2A$ で

あり；

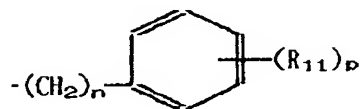
Aは $-NR_9R_9$ 、 $-N^{(+)}(R_9R_9R_9)Q^{(-)}$ 、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、又は



であり；

R_8 はH、 C_{1-6} アルキル、又は $-(CH_2)_m-A$ であって、ここでmは2、3、又は4であり；

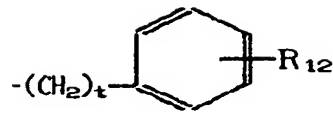
R_9 はH、 C_{1-6} アルキル、又は



であって、nは1、2、3、又は4、pは1、2、又は3であり；

R_{10} はH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、ヒドロキシアルキル(C_{2-6})、ジヒドロキシアルキル(C_{3-6})、 C_{2-6} アシロキシアルキル(C_{2-6})、 C_{1-6} アルコキシアルキル(C_{1-6})、

$-(CH_2)_{2,4}-O-(CH_2)_{2,4}OH$,



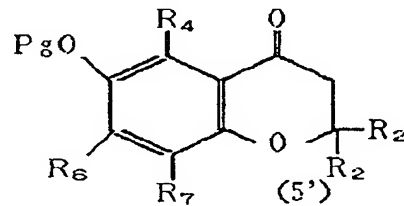
(ここで t は 0、1、又は 2)、又はピリミジニルであり；

R_{11} は H、 C_1 , アルコキシ、 C_1 , アルキル、又はハロゲンであり；

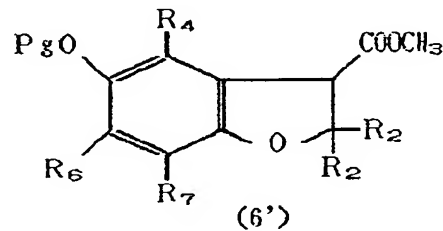
R_{12} は オルソ C_1 , アルコキシ、オルソ C_1 , アルキル、

又は p-ハロであり；

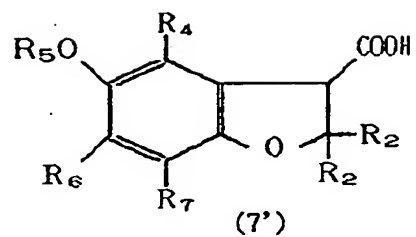
Q はハロゲン⁽¹⁾又は⁽¹⁾ $-SO_2R_1$ であって、ここで R_1 は H、 C_1 , アルキル、アリール、又はアラルキルである。] の化合物類、それらの立体異性体類と混合物類、及び製薬上受け入れられるそれらの塩類を製造する方法であって、式



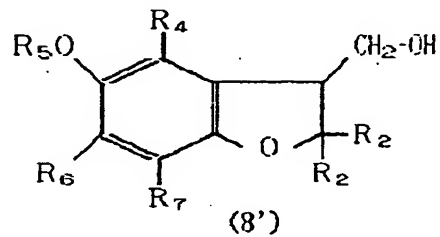
[式中 Pg は C_1 , アルキル、 $C(O)C_1$, アルキル、アリール、又は $C(O)$ アリールである] の化合物をナトリウム (111) (NO_3), $3H_2O$ と、 $(CH_3)O, CH$ 及び CH_3OH 中で反応させて式



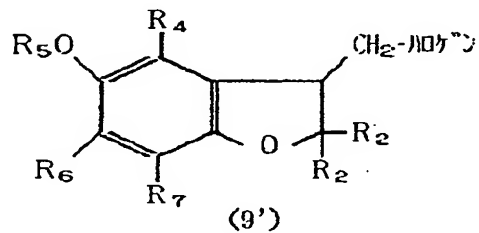
を生じ、これを必要なら加水分解して、



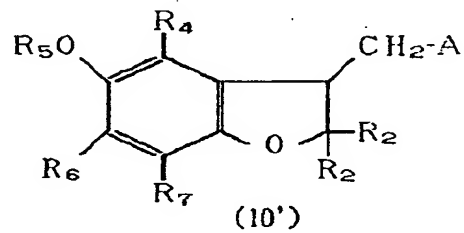
を造り、これを必要なら還元して、



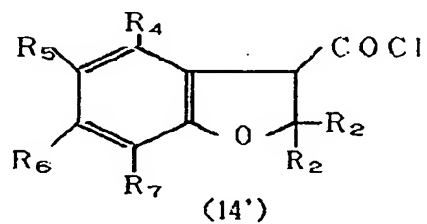
を造り、これを必要ならハロゲン化して、



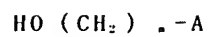
を造り、又は (8') を必要ならアミノ化して、



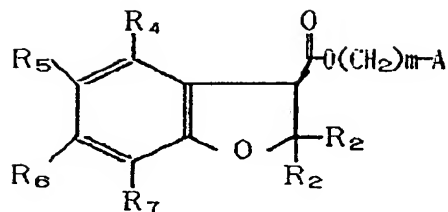
を造り、又は (7') を必要なら塩素化して、酸塩化物



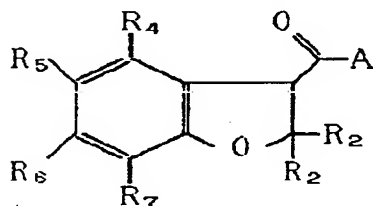
を造り、必要ならアルコール



と反応させてエステル



を造り、これを必要なら加水分解してフェノール性アルコールを造るか、又は酸塩化物 (14') を必要ならアミノ化してアミド



を造り、必要ならこれを加水分解してフェノール性酸を生じることによって製造する方法。

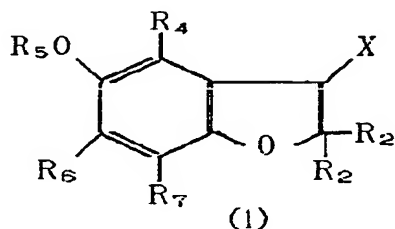
【発明の詳細な説明】

発明の名称

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタアルキル-5-ベンゾフラノールの新規な誘導体類

本発明は、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラノールのある誘導体類、その調製に有用な中間体類と製法、フリーラジカル除去剤としての性質を表わす能力、及び卒中、神経系の外傷、又は再灌流ダメージなど、フリーラジカル除去剤によって改善できる病状の処置への最終的応用に関する。

更に詳しくは、本発明は式



の化合物類、それらの立体異性体類と混合物類、及び製薬上受け入れられるそれらの塩類に関する。式中：

R_2 は C_{1-6} アルキルであるか、又は両方の R_2 部分は結合している炭素原子と一緒に、 C_{3-6} 環式ヒドロカルビル部分を形成し；

R_4 は C_{1-6} アルキルであり；

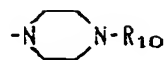
R_5 は H 又は $-C(O)R$ であり、ここで R は H、又は C_{1-6} アルキルであり；

R_6 は C_{1-6} アルキルであり；

R_7 は H 又は C_{1-6} アルキルであり；

X は $COOR_8$ 、 CH_2OH 、ハロメチル、 $C(O)A$ 、又は $-CH_2A$ であり；

A は $-NR_9R_9$ 、 $-N^{(+)}(R_9R_9R_9)Q^{(-)}$ 、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、又は

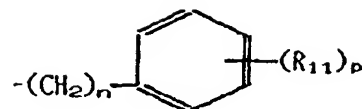


であり；

R_8 は H、 C_{1-6} アルキル、又は $-(CH_2)_m-A$ であつて、ここで m は 2、3、又

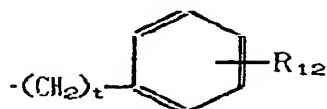
は4であり；

R_9 はH、 C_{1-4} アルキル、又は



であつて、 n は1、2、3、又は4、 p は1、2、又は3であり；

R_{10} はH、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{4-6} シクロアルキル、シクロヘキシルメチル、ヒドロキシアルキル (C_{2-6})、ジヒドロキシアルキル (C_{2-6})、 C_{2-9} アシロキシアルキル (C_{2-6})、 C_{1-4} アルコキシアルキル (C_{1-6})、 $-(CH_2)_{2-6}-O-(CH_2)_{2-4}OH$ 、



(ここで t は0、1、又は2)、又はピリミジニルであ

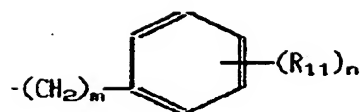
り；

R_{11} はH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、又はハロゲンであり；

R_{12} はオルソ C_{1-4} アルコキシ、オルソ C_{1-4} アルキル、又はp-ハロであり；

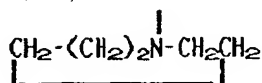
Q はハロゲン、又は $-SO_2R_1$ であつて、ここで R_1 はH、 C_{1-6} アルキル、アリール、又はアラールキルである。

本明細書で使用する用語の「アルキル」は指定の数の炭素原子をもった直鎖又は分枝鎖飽和脂肪族ヒドロカルビル部分、好ましくはメチル又はエチルを包含するが、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル等のような他のものも包含している。用語 $-C(O)R$ は、 R がH又は C_{1-9} アルキル部分である場合の部分を含む、例えばホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル等を包含している。 $-NR_7R_9$ 部分は、アミノと、モノ及びジ置換アミン類を包含し、ここで R_7 と R_9 は定義されたとおりである。

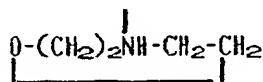


の部分はベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、又はフェニルブチル部分を包含する。このうちのフェニル部分は、 R_{11} で表わされる1個、2個、又は3個の置

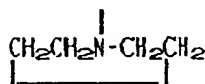
換基をもつことが出来、 R_{11} は C_1 、アルコキシ（好ましくはメトキシ）、 C_1 、アルキル（好ましくはメチル）又はハロゲン（好ましくはクロロであるが、ブロムとヨードを包含する）からなる群から選ばれる。同様にモノ及びジ-ヒドロキシ置換アルキル部分は、アルキル部分が1個又は2個のOH基（1個の炭素原子上の2個のヒドロキシ基以外のもの）をもちうる部分、好ましくは末端炭素原子上に1個のヒドロキシ基をもつ部分である。 C_2 、アシロキシアルキレン（ C_2 ）は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$ によって例示されるように、アルコキシ部分が2-9個の炭素原子をもち、アルキレン部分が2-6個の炭素原子をもった化合物類である。 $-\text{C}_2$ 、アルキレン- $\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ 、OH部分は、酸素（O）に結合された、それぞれ2価の1-6個の炭素原子部分をもっている。酸素はまた、ヒドロキシ部分で終る1~4個の炭素部分にも結合している。一例は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ である。ピペリジノは



によって、モルホリノは



によって、またピロリジノは



によって示される。両方の R_2 アルキル部分が同じ（例えば2,2-ジメチル又は2,2-ジエチル）であるのが好ましいが、任意の一化合物にとって両方が同じである

必要はない。同様に、Aが第三級アミンを表わす場合に、 R_7 と R_8 が同じであるのが好ましく、両方がメチル又はエチルであるのが好ましく、また R_9 がH又はアルキル以外である時は、ベンジルが好ましい。 $-N^{+}(R_7)(R_8)(R_9)Q^{+}$ の部分は第四級アンモニウム部分を表わし、ここでQは全ハライドを包含し、クロロとブロモが好ましく、またアリールはフェニル又はそのアルキル化誘導体を包含し、トルエンが好ましい種であり、またアラルキルはベンジル又はフェネチルとそれらのアルキル化誘導体類を包含する。

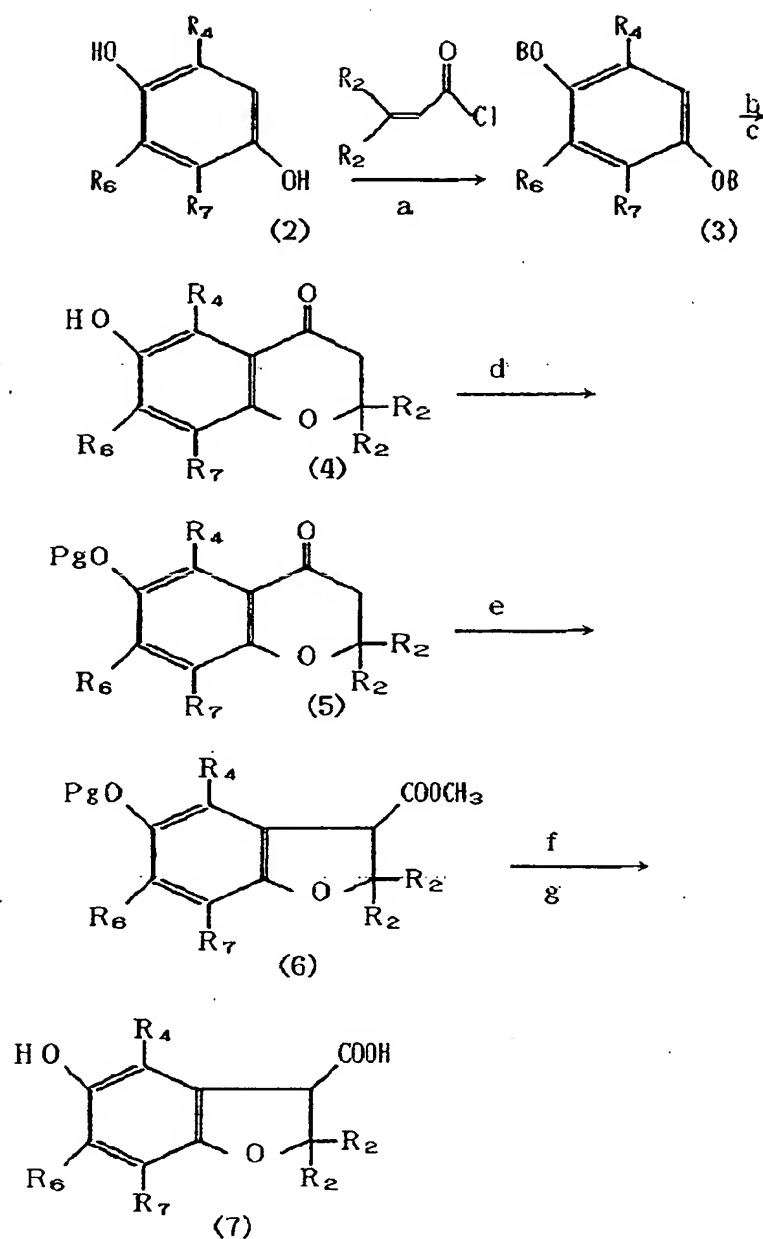
製薬上受け入れられる塩類は塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、又はリン酸のような酸類、及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、2-アセチロキシ安息香酸のような有機カルボン酸類、又はメタンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、及びナフタリンスルホン酸のような有機スルホン酸類との反応によって誘導される酸付加塩類を包含する。当然ながら、製薬技術で周知のその他の酸類も利用できる。

本発明化合物類は立体異性体型で存在でき、本発明はすべての立体異性体型を包含することを意図している。用語「立体異性体」は、空間におけるそれらの原子の配

向においてのみ異なっている個々の分子の全異性体類に対する一般的な用語である。これは鏡像異性体（エナンチオマー）、幾何（シス／トランス）異性体、及び互いに鏡像ではない1個より多数のキラル中心をもった化合物類の異性体（ジアステレオマー）を包含している。本発明のある立体異性体型が、他の立体異性体型やその混合物に比べて優れた性状をもつことが認められる。これらの性状は、よりよい治療的応答、よりよい生物学的利用率、より低い毒性、又はその他の望ましい性状でありうる。好ましい立体異性体を単離するために、標準的な分離法を使用できる。

概して、式I化合物類は、この技術で類似的に知られた標準的な化学プロセス及び手法によって調製でき、全体的なプロセスは以下の反応経路A、B、及びCに描かれている。

反 応 経 路 A



式中、 R_2 、 R_1 、 R_6 、及び R_7 はすでに定義されたとお

りであり、Bは $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_2)_2$ であり、Pgは保

護基であって、これの結合する酸素を含めてエステル又はエーテル部分を形成するが、好ましくはパラ-ニトロベンゾイルである。反応段階 (a) - (g) の詳細な面は以下に要約される。段階 (a) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ 、還流 1 時間；段階 (b) AlCl_3 、145 °、1.5 時間；段階 (c) 1N NaOH 、50% MeOH 、還流 1 時間；段階 (d) 4-O₂N-C₆H₄-COCl、1.5 時間；段階 (e) 4-O₂N-C₆H₄-COCl、1.5 時間；段階 (f) 4-O₂N-C₆H₄-COCl、1.5 時間；段階 (g) 4-O₂N-C₆H₄-COCl、1.5 時間。

H₂COCl、ピリジン、室温、16時間；段階 (e) タリウム (111) (NO₃)₃·3H₂O、(CH₃O)₃CH、MeOH、室温、4日；段階 (f) テトラヒドロフラン、2N NaOH、還流1時間；段階 (g) 1N NaOH 50% MeOH、還流24時間。

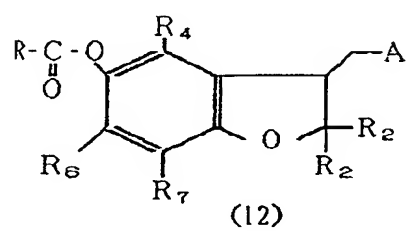
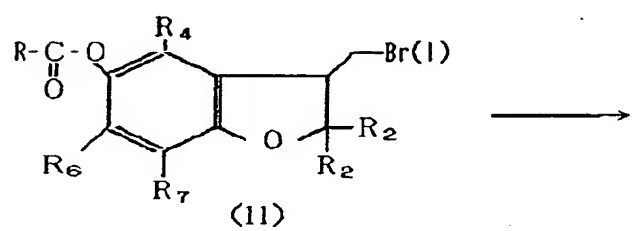
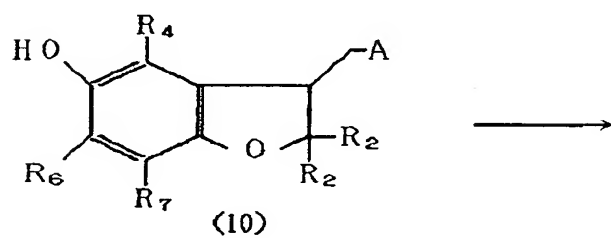
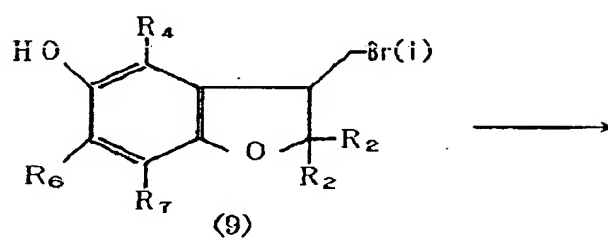
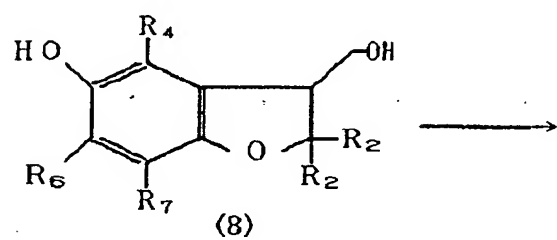
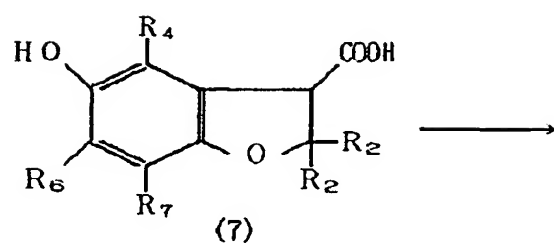
エヌ・ヴィー・デュディキナ (N.V. Dudykina) ら、Khim. Gererotsikl. Soedin, 1969年、434-439頁 (Chem. Abstr., 1970年、72巻31545X頁) によって教えられる、ヒドロキノン (2) の置換アクリル酸ジエステル (3) のフリース転位を使用すると、6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1,2H-ベンゾピラン-4-オン類 (4) を生ずる。この反応はルイス酸、好ましくは無水塩化アルミニウムを使用して、高温で、好ましくは120-150℃で、普通は溶媒なしに行なわれる。3,3-ジメチル、ジエチル、テトラメチレン及びペンタメチレンアクリル酸エステル類が、この反応に好ましく使用され、ヒドロキノンは2,3-ジアルキル又は2,3,6-トリアルキル置換ヒドロキノンであり、アルキルは好ましくはメチルである。3,4-ジヒドロ-1 (2H) -ベンゾピラン-4-オンの2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-カルボキサルデヒド又は-カルボン酸エステル類 (6) への環

収縮反応については、2、3例が以前に報告されているのみである。トリメチルオルトホルメート中でタリウム (111) ナイトレートによるエノール化可能なケトン類の酸化的転位は、エイ・マキロップ (A. McKillop) とイー・シー・テーラー (E.C. Taylor) (検討には、Endavor, 1976年、35巻88頁を参照) に教えられ、ベンゾピランのベンゾフラン誘導体類への環収縮に拡張された [エス・アンツス (S. Antus) ら、Chem. Ber. 1979年、112巻3879-3885頁、及びジー・シアティーニ (G. Ciattini) ら、J. Heterocycl. Chem., 1982年、19巻395-400頁]。しかし、他の反応生成物の同時形成のため、転位生成物の収率は概して低い。この反応を3,4-ジヒドロ-1 (2H) -ベンゾピラン-4-オン類 (5) の6-ヒドロキシ置換誘導体類に適用するに当たり、これらのフェノール類の保護基の選択が転位生成物の収率に大きく影響することがわかっている。このため、出発材料として6-アセトキシ誘導体類を使用して、転位生成物30-60%が得られ (再現性に多大の困難を伴うが)、6-ベンジロキシ誘導体は10%未満の転位生成物を生じた。6-(p-ニトロベンゾイル) オキシ誘導体 (5) の使用は、(6) の80-90%という一

貫した良好な収率をもたらし、これはクロマトグラフィ分離手順を必要とせずに容易に単離される。このように、タリウム試薬はその毒性のために十分注意して取扱う必要があるが、手順の簡便性と高い収率が、この反応を、他では

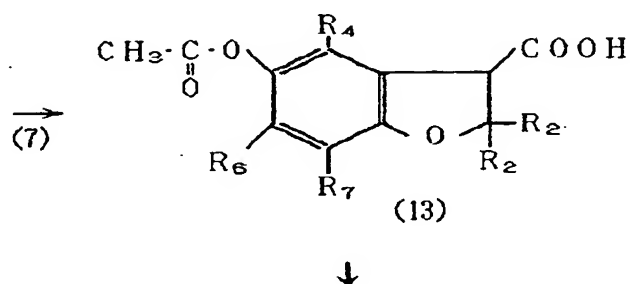
容易に達成できない2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン誘導体の大規模製造に適したものである。

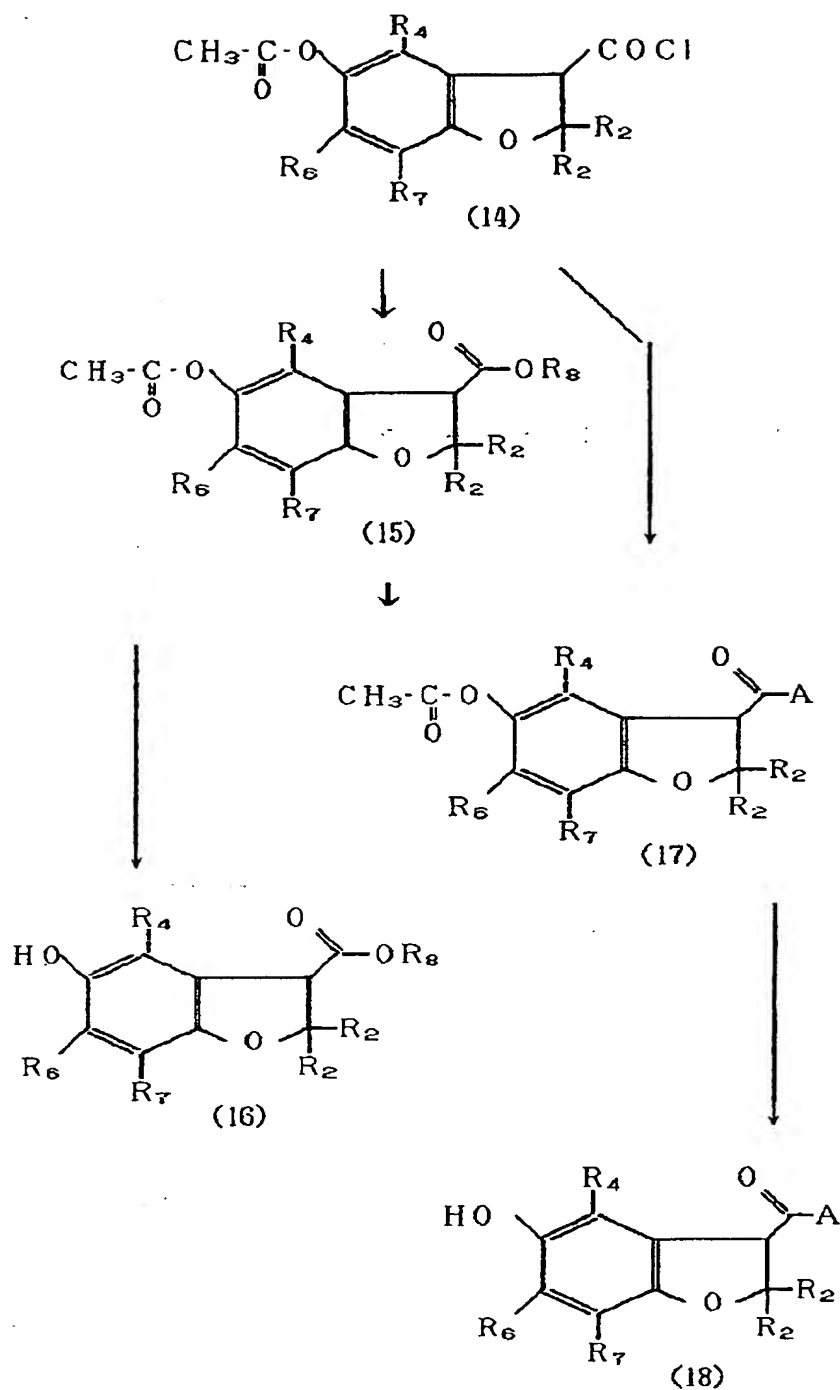
反 应 经 路 B



酸類 (7) は、アルコール類 (8) に容易に還元できる。溶媒としてテトラヒドロフランを使用するこの反応には、ボラン—ジメチルサルファイド錯体が好ましい試薬であるが、リチウムアルミニウムハイドライドのような他の水素化物試薬、並びに他の非反応性の溶媒も使用できる。2,2-ジアルキル置換による立体障害のため、通常長い反応時間、好ましくは16-48時間、及び高温（還流）が必要とされる。アルコール (8) のブロマイド (9) への転化は、ジクロロメタン中で、トリフェニルホスフィンと臭素から得られるプロモトリフェニルホスホニウムブロマイドを使用して、最もよく達成される。ジメチルホルムアミド中でトリフェニルホスフィンとテトラブロモメタンを使用すると、延長された反応時間をもってしても、あまり好ましくない結果を生ずる。臭化物のヨウ化物への転化は、これをアセトニトリル中で、1当量のヨウ化ナトリウムと一緒に還流させることによって達成できる。臭化物又はヨウ化物 (9) のアミン置換生成物 (10) への転化は、この技術で周知の手順によって達成できるが、この

反應經路 C





酸 (7) は、(13) へのフェノール性ヒドロキシ基の保護後、トリエチルアミンの存在下にジクロロメタンのような不活性溶媒中で、トリホスゲン（ビストリクロロメチルカーボネート）又はジホスゲン（トリクロロメチルクロロホルメート）を使用して、酸塩化物 (14) に転化できる。(14) とアルコール HOR_8 (R_8 は上に定義されたとおり) との反応はエステル (15) を生じ、これを 3-カ

ルボン酸エステル基の立体障害のため、(16)に選択的に加水分解できる。(14)と第二級又は第一級アミンとの反応は、アミド(17)を生じ、これを(18)に加水分解できる。

更に、3-位置に不斉炭素原子があることから、化合物類はR-又はS-エナンチオマー、又はそれらの混合物として存在しうる。個々のエナンチオマー型の製造は、標準的及び慣用的手段、例えば光学活性アミンとのジアステレオマー塩類の使用によって式(13)の酸類を分割するか、又はその代わりに、光学活性酸類、例えばL-2,4-MeClC₆H₃CHMeCOOH (Meはメチルを表わす)とのエステルとして、アルコール(8)を分割することによって実施される。

本発明化合物類の製法を一般的に記載したが、以下の実施例は関与するプロセスと手法の詳細を記載している。

実施例 1

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボン酸

段階 A : 3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,2,5,7,8-ペンタメチル-2H-1-ベンゾピラン-4-オン

3,3-ジメチルアクリル酸100gに塩化チオニル73mlを加え、混合物を室温で2時間、そして110℃で1.5時間かきまぜる。40mmで蒸留すると3,3-ジメチルアクリロイルクロライド(沸点66-68℃)107.0g(90%)を生ずる。これをトルエン500ml中のトリメチルヒドロキノン68.68gの溶液に加え、混合物を還流まで徐々に加熱し、この温度で1時間かきまぜる。冷却し、幾分のエチルエーテルを加えてから、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し、溶媒を蒸発させると油を生じ、これをヘキサン700mlから結晶化させると、トリメチルヒドロキノンのビス-(3,3-ジメチルアクリロイル)エステル133.16g(93%)を生ずる。

エステルを粉碎し、機械的かきまぜ機によって無水塩化アルミニウム61.74g(10%過剰)と混合し、135-145℃に1.5時間加熱する。生ずる熔融物を冷却し、ジクロロメタン200mlに溶解し、2N塩酸200mlを滴加する。ジクロロメタン相を分離

し、重炭酸ナトリウムと塩化ナトリウム溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し、溶媒を蒸発させると油を生じ、これを還流温度で、メタノール300ml及び2N水酸化ナトリウム溶液300mlによって1時間処理する。混合物を冷却し、2N HCl (400ml) で酸性化し、酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を水と重

炭酸ナトリウムで洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、約300mlに濃縮する。生成物の3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,2,5,7,8-ペンタメチル-2H-1-ベンゾピラン-4-オンが結晶化し、酢酸エチルから再結晶化すると、53.84gを生ずる。第二の収穫物13.29gで、収率は68%に上昇する。

段階B：2,3-ジヒドロ-5-(4-ニトロベンゾイル) オキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル

この材料のp-ニトロベンゾイルエステル（段階Aを参照のこと）は、ピリジン250ml中の3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,2,5,7,8-ペンタメチル-2H-1-ベンゾピラン-4-オン46.86gの氷冷溶液に、塩化p-ニトロベンゾイル38.98gを少量ずつ添加し、室温で一夜かきまぜることによって調製される。水を加え、固体を集めて、水と少量のメタノールで洗う。クロロホルム/メタノールから再結晶化させると、74.62g (97%) を生ずる。

3,4-ジヒドロ-6-(4-ニトロベンゾイル) オキシ-2,2,5,7,8-ペンタメチル-2H-1-ベンゾピラン-4-オン30.20g (0.079モル)、硝酸タリウム (111) 3水塩36.86g (0.083モル)、トリメチルオルトフォルメート200ml、及びメタノール200mlの不均質混合物を室温で4日間かきまぜる。生ずる固体を集め、メタノールで洗う。残留物をクロロホルム100ml中でスラリーにし、濾過する。この過程を

3回くり返す。一緒にした濾液を沸点まで加熱し、クロロホルムを等量のメタノールによって、結晶化が起こるまで、次第に置き換えると、2,3-ジヒドロ-5-(4-ニトロベンゾイル) オキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル27.44g (84%) を生ずる。融点215-216℃。元素分析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

この手順を402gに規模拡大し、生成物380.9g (87.8%) が得られた。

段階C：メチル-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート

テトラヒドロフラン200ml中のこの材料（段階Bを参照）20.67g（0.05モル）の沸騰する溶液を、2N水酸化ナトリウム50mlで1時間処理し、続いて溶媒を蒸発させ（20分）、水を加え、ジクロロメタンで抽出（3回）する。抽出液を水と塩化ナトリウム溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。生ずる固体を酢酸エチル／ヘプタンから再結晶化させると、メチル2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシレート10.96g（81%）を生ずる。融点145-146℃。元素分析、IR、UV及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

段階D：2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボン酸

メタノール100mlと2N水酸化ナトリウム100ml中で、上の材料（段階Cを参照）22.36gを24時間還流させ、続いて2N塩酸120mlで酸性化し、メタノールを蒸発させ、酢酸エチルで抽出（2回）する。抽出液を水洗し、酸性生成物を重炭酸ナトリウム溶液中に抽出し、これを酸性化して酢酸エチルで再抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。生ずる固体を酢酸エチル／ヘプタンから再結晶化させると、2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボン酸16.40g（77%）を生ずる。融点161-164℃。元素分析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例2

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-メタノール

乾燥テトラヒドロフラン500ml中の2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボン酸（実施例1を参照）58.82g（0.235モル）のかきまぜた溶液に、10Mボラン-硫化メチル50mlを30分間かけて滴加し、生ずる混合物を還流温度で7時間かきまぜる。冷却後、メタノール120mlを注意深く加え、生ずる溶液を乾固まで蒸発させる。残留物を酢酸エチル中に取り上げ

、溶液を2N塩酸、水、重炭酸ナトリウム溶液、及び塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過

し、溶媒を蒸発させると油を生じ、これを酢酸エチル／ヘプタンから結晶化させると、表題化合物37.85gを生ずる。融点89-90℃。

元素分析、I R、U V、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。第二収穫物12.60gが得られ、収率は91%に上昇する。

実施例 3

3-ブロモメチル-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-5-オール及びO-アセテート

4A分子ふるい乾燥されたジクロロメタン120ml中のトリフェニルホスフィン41.89g (0.1595モル=10%過剰)の氷冷溶液に、ジクロロメタン40ml中の臭素24.33g (0.152モル=5%過剰)の溶液を滴加する。生ずる混合物を0℃で1時間かきまぜる(臭素による任意の残留着色はトリフェニルホスフィンの追加によって除去される)。こうして調製されるプロモトリフェニルホスホニウムブロマイド試薬に、2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-メタノール34.26g (0.145モル)を加え、生ずる溶液をかきまぜ、室温まで18時間に暖まるようにする。溶液を少量に濃縮し、ジクロロメタン／ヘキサン(1:2)を溶離剤として使用し、シリカゲル上のクロマトグラフィにかける。生成物を含有するフラクション(薄層クロマトグラフィにより示される)を一緒にし、蒸発乾固させると、46.05gを生ずる。

酢酸エチル／ヘプタンから結晶化すると固体を生ずる。融点79-80℃。元素分析、I R、U V、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

ピリジン150ml中のこの材料12.58gの溶液に、無水酢酸70mlを加える。室温で一夜かきまぜた後、氷水を加え、生ずる沈殿物を集め、酢酸エチル中に取り上げ、2N塩酸、水、重炭酸ナトリウム溶液、及び塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過し、溶媒を蒸発させると、表題化合物のO-アセテート13.30gを生じ、これを酢酸エチル／ヘプタンから結晶化させる。融点122-123℃。元素分

析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 4

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-ジメチルアミノメチル-1-ベンゾフラン-5-オール塩酸塩

乾燥ジメチルホルムアミド8mlに、10mlの容量が得られるまで、ジメチルアミンガスを吹き込む。この溶液を、ジメチルホルムアミド20ml中の3-ブロモメチル-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-5-オール（実施例 3 を参照）4.98gの溶液に加え、密栓した混合物を室温で7日かきまぜる。水と重炭酸ナトリウム溶液を加え、混合物をエチルエーテルで抽出する。抽出液を水で2回洗い、塩基性生成物を2N塩酸と水で洗うことによって分離する。これらの洗液を固体重炭酸ナトリ

ウムの添加によって塩基性にし、酢酸エチルで再抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、蒸発させると、油2.80gが得られる。これをイソプロパノールに溶解し、イソプロパノール性塩化水素を3より低いpHまで添加する。生ずる結晶をイソプロパノールから再結晶化させると、表題化合物1.90gを生ずる。融点265-267℃（分解）。元素分析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 5

2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-N,N,N-2,2,4,6,7-オクタメチル-1-ベンゾフラン-3-メタナミニウム4-メチルベンゼンスルホネート

アセトニトリル60ml中の2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-ジメチルアミノメチル-1-ベンゾフラン-5-オール（実施例 4 を参照）4.28gとメチル4-メチルベンゼンスルホネート3.3g（10%過剰）の混合物を18時間還流させる。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル中でスラリー化する。生ずる半固体をアセトニトリルから2回再結晶化させると、表題化合物3.7gを生ずる。融点244-245℃。元素分析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 6

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(1-メチルエチルアミノ)-メチル-

1-ベンゾフラン-5-オール塩酸塩

実施例 4 に述べた手順に従うが、ジメチルアミンの代わりにイソプロピルアミン (10当量) を使用して、表題化合物が得られる。融点274-276℃ (分解)。元素分析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 7

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(1-ピペリジノ)メチル-1-ベンゾフラン-5-オール

実施例 4 に記載の手順に従うが、ジメチルアミンの代わりにピペリジン (2当量) を使用して、表題化合物が得られる。融点273-275℃ (分解)。元素分析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 8

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルピペラジノ)メチル-1-ベンゾフラン-5-オール二塩酸塩

アセトニトリル40ml中の、実施例 3 に述べた化合物2.99gとヨウ化ナトリウム1.50gの溶液を、室温で5時間かきまぜる。冷却後、沈殿する臭化ナトリウム (0.81g) を除くために、混合物を濾過する。濾液に、1-メチルピペラジン1.05gを加え、混合物を3日間還流させる。重炭酸ナトリウム (1当量) を加え、溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル中に取り上げる。塩基性生成物を2N塩酸と水で洗うことによって分離し、洗浄液を重炭酸ナトリウムの添加によって塩基性化し、生成物を酢酸エチル

で再抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過と蒸発後、油1.90gが得られる。この油をイソプロパノールに溶解し、3以下のpHまでイソプロパノール性塩化水素を加える。生ずる結晶をイソプロパノールから再結晶化させると、表題化合物を生ずる。融点268-269℃ (分解)。元素分析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 9

5-アセトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルピペラジ

ノ) メチル-1-ベンゾフラン二酸マレエート

ピリジン20ml中の、前節の実施例中に述べた化合物（遊離塩基として）1.90gの溶液に、無水酢酸10mlを加え、溶液を一夜かきまぜる。氷水と固体重炭酸ナトリウム（炭酸ガス発生がやむまで）の添加後、生成物を酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を水と塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過と溶媒の蒸発は油を生じ、これを高真空下に乾燥すると、ピリジンの痕跡量が除かれる。残留物をイソプロパノールに溶解し、イソプロパノール中のマレイン酸1.75gの溶液に加える。生ずる結晶をイソプロパノールから再結晶化させると、表題化合物を生ずる。融点172-173℃（分解）。元素分析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 10

2,3-ジヒドロ-3-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジノ] メチル-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-5-オール二酸マレエート

実施例3に述べた化合物5.59gと1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン2.62gの、乾燥ジメチルホルムアミド40ml中の溶液を、室温で4日間、そして50℃で2日間かきまぜる。水と1当量の重炭酸ナトリウムを加え、生成物を酢酸エチルに抽出する。塩基性生成物を2N塩酸と水での洗浄によって分離し、洗液を重炭酸ナトリウムの添加によってアルカリ性にし、生成物を酢酸エチルに再抽出する(3.44g)。イソプロパノール中のマレイン酸4.64gの溶液へ添加し、イソプロパノールから再結晶化させると、表題化合物4.7gを生ずる。融点113-119℃。元素分析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 11

5-アセトキシ-3-[4-(2-アセトキシエチル) ピペラジノ] メチル-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン二酸マレエート

前節の実施例に述べた化合物を遊離塩基として、実施例9で述べたとおりに、ピリジン中で無水酢酸で処理すると、表題化合物を生ずる。融点160-162℃（分解）。元素分析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 1 2

2,3-ジヒドロ-3-[4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジノ]メチル-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-5-オール二酸マレエート

アセトニトリル40ml中の、実施例3に述べた化合物2.99g、1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジン1.83g(5%過剰)、ヨウ化ナトリウム1.50g(1当量)、及び重炭酸ナトリウム0.84g(1当量)の混合物を3日間還流させる。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル中に取り上げ、水洗する。塩基性生成物を2N塩酸と水での洗浄によって分離し、洗液を重炭酸ナトリウムの添加によってアルカリ性にし、生成物を酢酸エチルに再抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させると、生成物2.85g(73%)を生じ、次にこれをイソプロパノールに溶解し、イソプロパノール中のマレイン酸2.32gの溶液に加える。生ずる結晶をイソプロパノールから再結晶化させると、表題化合物3.34gを生ずる。融点124-126°C(分解)。元素分析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 1 3

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジノ]メチル-1-ベンゾフラン-5-オール酸マレエート

水20ml中の1-(2-ピリミジル)ピペラジン二塩酸塩2.61

g(0.011モル)の溶液を飽和炭酸カリウム溶液で塩基性にし、トルエンで遊離塩基を抽出する。抽出液を蒸発させ、残留物に、実施例3に述べた化合物2.99g(0.01モル)、ヨウ化ナトリウム1.50g(0.01モル)、重炭酸ナトリウム0.84g(0.01モル)、及びアセトニトリル50mlを加える。混合物を還流温度で3日間かきまぜる。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチル中に取り上げ、水洗する。塩基性生成物を2N塩酸と水で洗うことで分離し、洗浄液を重炭酸ナトリウムの添加によって塩基性にし、酢酸エチルで再抽出する。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。残留物に、イソプロパノール中のマレイン酸2.32g(0.02モル)の溶液を加え、生ずる結晶をイソプロパノールから再結晶化させると、表題化合物3.5gを生ずる。融点161-162°C(分解)。元素分析、IR、UV、及び¹H

-NMR スペクトルで構造が確認される。

実施例 14

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-[4-(フェニルメチル)ピペラジノ]
メチル-1-ベンゾフラン-5-オール二酸マレエート

実施例 10 に述べた手順に従うが、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの代
わりに 1 モル当量の 1-ベンジルピペラジンを使用すると、表題化合物を生ずる。

融点 134-137°C。元素分析、IR、UV、及び ¹H-NMR スペ

クトルで構造が確認される。

実施例 15

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-[[2-(3,4-ジメトキシフェニル)
エチル] メチルアミノ] メチル-1-ベンゾフラン-5-オール酸マレエート

アセトニトリル 40ml 中の、実施例 3 に述べた化合物 2.99g とヨウ化ナトリウム 1
.50g の溶液をかきまぜながら、一夜還流させる。沈殿した臭化ナトリウムを濾過
によって除去し、N-メチルプロモベラトリルアミン 1.95g と重炭酸ナトリウム 0.8
4g を濾液に加える。生ずる混合物を還流温度で 5 日間かきまぜる。溶媒を蒸発さ
せ、残留物を酢酸エチル中に取り上げ、水洗する。塩基性生成物を 2N 塩酸と水で
洗うことで分離し、洗液を重炭酸ナトリウムの添加によって塩基性にし、生成物
を酢酸エチルで再抽出する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発後、油
が得られ、次にこれをイソプロパノールに溶解し、イソプロパノール中のマレイ
ン酸 1.16g の溶液に加える。生ずる固体をイソプロパノールから再結晶化させる
と、表題化合物を生ずる。

実施例 16

3-アミノメチル-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-5-オ
ール塩酸塩

乾燥ジメチルホルムアミド 50ml 中の 5-アセトキシ-3-プロモメチル-2,3-ジヒド
ロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-

ベンゾフラン (実施例 3 を参照) 4.75g とフタルイミドカリウム 2.58g (1 当量)

の混合物を、60℃で48時間かきまぜる。水を加え、生成物をエチルエーテルで2回抽出する。抽出液を水と塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過後、溶媒を蒸発させると残留物が残り、これを酢酸エチル／ヘプタンから結晶化させる。第一収穫物は遊離フタルイミドを含有するが、それに続く収穫物は2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-フタルイミドメチル-1-ベンゾフラン-5-オールアセテートを生ずる。

メタノール50mlと2N水酸化ナトリウム50ml中のこの材料の溶液を6時間還流させる。2N塩酸70mlの添加後、メタノールを蒸発によって除去し、非塩基性生成物を除くために、残りの水相を酢酸エチルで2回洗う。水相を重炭酸ナトリウムの添加によって塩基性にし、酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。残留物をエチルエーテルに溶解し、3より低いpHを得るために、十分量のエーテル性塩化水素を加える。塩酸塩をイソプロパノール／エチルエーテルから再結晶化させると、表題化合物が得られる。

実施例 17

5-アセトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボン酸の3R及び3S-エナンチオマー類

ピリジン200ml中の2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボン酸（実施例1に記述）25.03g（0.1モル）の溶液に、無水酢酸100mlを加え、混合物を室温で24時間かきまぜる。水と氷を加え、混合物を約30℃で30分かきまぜる。もっと多くの氷と6N塩酸450mlとを加え、生ずる固体を集め、水洗して、酢酸エチル中に取り上げる。溶液を2N塩酸と水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過と溶媒蒸発後に得られる残留物を酢酸エチルから再結晶化させると、表題化合物23.6g（81%）をラセミ体として生ずる。融点187-8℃。元素分析、IR、UV、及び¹H-NMRスペクトルは構造を確認している。

イソプロパノール100ml、水2ml、及び酢酸エチル300ml中のこの材料15.27g（0.0523モル）とS-(-)- α -メチルベンジルアミン6.65g（0.0523モル）の溶液を、約100mlの容量まで共沸蒸留する。冷却時に得られる結晶材料を同じ溶媒系か

ら2回再結晶させると、ジアステレオマー塩6.02g (56%)を生ずる。 $[\alpha]_D^{25} = -13.81^\circ$ (CH_3OH 中0.99%)、HPLCによる $e_e = 99.5\%$ 。

一緒にした濾液を水中に懸濁し、2N塩酸50mlを加え、酸性生成物を酢酸エチルで2回抽出する。抽出液を2N塩酸と塩化ナトリウム溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させると、油11.34gを生ずる。これに、R-(+)- α -メチルベンジルアミン4.70g (0.0388

モル)を加え、同じ溶媒系を用いて結晶化させる。2回の再結晶化は他のジアステレオマー塩7.90g (73%)を生じた。 $[\alpha]_D^{25} = -14.21^\circ$ (CH_3OH 中0.99%)、 $e_e = 99.1\%$ 。X線結晶学は、このエナンチオマーがS-立体配置をもつことを示している。

実施例 18

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルピペラジノ)-メチル-1-ベンゾフラン-5-オール二塩酸塩水和物の3R-(+)-及び3S-(-)-エナンチオマー類

前節の実施例で述べた二つのジアステレオマー塩類を各々遊離酸に転化し、実施例2に述べたとおりにボラン-硫化メチルでアルコールに還元し、実施例3に述べたとおりにブロマイドに転化し、かつ実施例8に述べたとおりに1-メチルピペラジンと反応させた。

R-酸から得られるエナンチオマーは、定義により、表題化合物のS-エナンチオマーである。 $[\alpha]_D^{25} = -20.66^\circ$ (水中1.67%、 $\text{pH} = 1.3$)、HPLCによる $e_e = 99.7\%$ 。元素分析、IR、UV、及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルで構造が確認される。S-酸から得られるエナンチオマーは、定義により、表題化合物のR-エナンチオマーである。 $[\alpha]_D^{25} = +20.68^\circ$ (水中で1.18%、 $\text{pH} = 1.40$)、 $e_e = \text{HPLC}$ により99.7%。元素分析、IR、UV、及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルで構造が確認される。

実施例 19

5-アセトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-5-カル

ボキシクロライド

乾燥ジクロロメタン80ml中のトリクロロメチルクロロフォルメート9.59g (0.047モル) の溶液に、窒素下に、ジクロロメタン100ml中の5-アセトキシ-2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-5-カルボン酸 (実施例17に記載、ラセミ体) 13.75g (0.047モル) とトリエチルアミン4.77g (0.047モル) の溶液を3時間かけて滴加する。逃散するガスを水酸化カリウムで捕捉する。混合物を室温で一夜、そして還流温度で1時間かきまぜる。30℃で溶媒蒸発後に得られる残留物をトルエンに懸濁し、生ずるトリエチルアミン塩酸塩の沈殿物を濾過によって除去する。濾液を蒸発させ、残留物をヘキサンから結晶化させると、表題化合物10.93g (75%) を生ずる。融点171-173.5℃。元素分析、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

上の手順でジホスゲンの代わりにビストリクロロメチルカーボネート (トリホスゲン) を使用しても、同一生成物が得られる。

実施例20

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピペラジン二酸マレエートを伴った2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボン酸エステル

前節の実施例に述べた酸塩化物3.48g (0.0112モル)

のトルエン中溶液に、4-メチルピペラジンとエチレンオキシドからつくられる4-メチルピペラジン-1-エタノール1.62g (0.0112モル) を加え、混合物を一夜還流させる。冷却後、溶液を重炭酸ナトリウム溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。残留物をテトラヒドロフラン50mlと2N水酸化ナトリウム25ml中で45分間還流させる。2N塩酸60mlで酸性化後、溶液をエチルエーテルで洗い、重炭酸ナトリウムを加え、生成物を酢酸エチルに抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させ、アセトニトリル中の残留物にマレイン酸2.60gを加える。同じ溶媒から再結晶化させると、表題化合物2.0gを生ずる。融点150-154℃。元素分析、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 2 1

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルピペラジン-1-カルボキシ)-1-ベンゾフラン-5-オール酸マレエート

トルエン150ml中の、実施例19に述べた酸塩化物4.22gと1-メチルピペラジン1.36gの溶液を、4時間還流させる。冷却後、塩基性生成物を2N塩酸に抽出し、溶液を重炭酸ナトリウムで中和し、生成物を酢酸エチルに再抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、残留物を酢酸エチル／ヘプタンから結晶化させると、

表題化合物のO-アセテート4.35g(77%)を生ずる。融点171-173.5℃。この材料をメタノール25mlと2N水酸化ナトリウム25ml中で45分還流させ、メタノールを蒸発させ、残留物を2N塩酸で酸性化する。生ずる溶液を酢酸エチルで洗い、重炭酸ナトリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。マレイン酸1当量を加え、塩をイソプロパノール／水から結晶化し、再結晶化すると表題化合物を得る。融点227℃(分解)。元素分析、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 2 2

2,3-ジヒドロ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボキシ]-1-ベンゾフラン-5-オール酸マレエート

トルエン50ml中の1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン2.73g(0.021モル)に、トリメチルシリルクロライド2.28g(0.021モル)を加える。溶液を室温で3時間かきまぜ、重炭酸ナトリウム溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過する。実施例19に述べた酸塩化物6.22g(0.02モル)を加え、5時間還流させる。冷却後、少量の酢酸エチルを加え、溶液を重炭酸ナトリウム溶液、水、2N塩酸、及び水で洗う。酸性洗液を重炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させると、油5.20g

を生ずる。シリル基を除くために、テトラヒドロフラン中の1Mフッ化テトラブチルアンモニウム20mlを加え、溶液を室温で一夜放置し、溶媒を蒸発させ、残留物

を酢酸エチル中に取り上げる。溶液を重炭酸ナトリウム溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。O-アセテートを加水分解するために、残留物をメタノール25ml及び2N水酸化ナトリウム25ml中で1時間還流させ、メタノールを蒸発させ、残留物を2N塩酸で酸性化する。生ずる溶液を酢酸エチルで洗い、重炭酸ナトリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させる。マレイン酸1当量を加え、塩をイソプロパノール／水／酢酸エチルから結晶化し、再結晶化すると、表題化合物2.85g (30%)を生ずる。融点184-5℃ (分解)。元素分析、UV、及び¹H-NMRスペクトルで構造が確認される。

実施例 2 3

本発明化合物類を、J. Neurosurgery 62巻882-887頁 (1985年) に記載された方法によって、卒中と神経系外傷への効力について試験できる。体重18-22gの雄CD-1ハツカネズミを、32cm落下させた50gの重りによって生ずる頭部損傷を受けさせる。神経学的状態を1時間後に評価する。当該化合物類によるハツカネズミの処置は、外傷以前又は外傷以後でありうる。処置ハツカネズミの神経学的状態の改善は、効力を示す。再灌流損傷への効力

を試験するには、本発明化合物類を、Stroke 20巻1037-1043頁 (1989年) に記載された方法に従って試験できる。体重250-300gのスプラグ・ドーリー種の雄ラットを、中大脳動脈の閉塞に続いて再灌流にかける。梗塞規模の減少は処置ラットにおける効力を示す。

本発明の化合物はフリーラジカルスカベンジャーである。フリーラジカル反応は50を超える人の病気の病理学において関係あるものとされてきた。ラジカル及び他の反応性の酸素種が人の体の中で常に形成されるが、意図的な合成 (例えば活性化された食作用) 及び化学的な副反応の両方によって常に形成されている。これらは酵素的及び非酵素的な抗酸化剤防御システムによって除去される。抗酸化剤防御が不適切であるときに生じる酸化的なストレスが、脂質、蛋白質、炭水化物及びDNAに損傷を与え得る。小数の臨床的な症状は酸化的ストレスによって生じるが、このストレスは病気によって生じることがより多く、病気の病理学

に有意義な寄与をすることができ得る。より詳細については、B. ハリウェル (Halliwell) のドラッグス (Drugs), 1991, 42, 569-605を参照。

中枢神経系の外傷又は卒中のうちの虚血的なもの又は出血的なものに続く酸素フリーラジカル媒介脂質パーオキシデーシンの病理生理学的な役割を示唆する情報が増えている。内的な抗酸化剤の脳組織濃度の減少が観

測され、並びに脂質パーオキシデーシ生成物の増加が観測された。脳の脂質パーオキシデーシンの阻害剤は脳組織損傷と相互作用し、それを減少し並びに外傷を受けた動物の生命を長期化させる。これらの発見はE. D. ホール及びJ. M. ブローグラーによってFree Radical Biology and Medicine, 1989, 6, 303-313及びそれ以外の所に述べられている。M. ミヤモトら、(J. Pharmacol. Exp. Ther., 1989, 250, 1132) は過剰なグルタミン放出の為の神経毒性が同様に抗酸化剤で減少されることを報告している。これらは脳の脂質パーオキシデーシンを抑制する試薬のハンチントン病及びアルツハイマー病等、過度のグルタミン酸放出が観測させる神経変性病の治療の為に使用することを示唆している。M. R. ホリら (Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 367) は脳脂質パーオキシデーシ阻害剤のラット中の抗健忘症活性について報告している。

パーキンソン病における酸素フリーラジカルの役割は最近検討がなされており (Free Radical Biol. Med, 1991, 10, 161-169) 及びフリーラジカルスカベンジャーが臨床的に試験され、幾らか成功を納めている (Fundam. Clin. Pharmacol., 1988, 2, 1-12)。

虚血に続いて再灌流を行うことは、酸素に由来するフリーラジカルの形成を生じ、そして増加した脂質の過酸化を生じ、組織損傷を生じる。遊離基スカベンジャーを虚血／再灌流を受けた動物に投与すると、心臓、肺、腎

臓、すい臓、脳及びその他の組織におけるこれらの影響を減少する。

本発明の化合物はまた、リュウマチ様関節炎の症状の幾つか、及び他の炎症病、例えば炎症性の大腸炎を起こす、食細胞からのスーパーオキシドラジカルの放出に関与することが知られている炎症過程の処置に有用である。肺の吸入傷害は

典型的には熱及び化学的な刺激によって生じ、そして化学的な傷害は煙の吸引による傷害の致命的な主要原因である。煙の吸引は、肺の毛細血管系の増加及び肺水腫の増加のため、肺の傷害に導かれる。この工程は肺組織における増加した脂質のパーオキシデーションにより達成される。脂質のパーオキシデーションの阻害剤は、Z. ミン (min) ら (J. Med. Cell. PLA, 1990, 5, (2) 176-180) によって、熱いのご屑の煙にさらされた動物におけるこれらの徴候を減少することが示されている。これらは煙を吸引する肺の障害、大人の呼吸器の病気の症候群、及び気腫の処置における抗酸化剤の用途を示唆している。

反応性の酸素種も、アテローム性動脈硬化症のプラークにおける泡沫細胞の形成 (D. スタインベルグ (Steinberg) ら New Engl. J. Med., 1989, 320, 915-924 により調べられている) における役割を果し、そして遊離基のスキャベンジャーのプロボコルは抗脂質血症のうさぎにおける著しい抗アテローム性動脈硬化症効果を有している (カ

リュー (Carew) ら Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1987, 84, 7725-7729)。神経変性的網膜の損傷及び糖尿病性の網膜症も遊離基スキャベンジャーでの処置に対する標的としてリストされている (J. W. バイネス (Baynes), Diabetes, 1991, 40, 405-412; S. P. ウォルフ (Wolff) ら, Free Rad. Biol. Med., 1991, 10, 339-352を比較)。

これらの化合物は又、酸素に由来するフリーラジカルが原因因子のうちの1つとして同定されているので、癌、及び老化と関連する神経変性病、卒中及び頭部外傷の処置にも有用である。調べるには、B. ハリウェル (Halliwell) 及びC. グッテリッジ (Gutteridge), Biochem. J., 1984, 219, 1-14; TiNS 1985, 22-6を参照。抗酸化剤は又、白内障の処置にも有用であることが示されている。Free Rad. Biol. Med., 12: 251-261 (1992)。

本発明の化合物のインビトロ (試験管内) 及びインビボ (生体内) の活性は、遊離基スキャベンジャー性、心臓組織に対する親和性及び心臓保護性を実証する標準の検定方法の使用、並びにこれらの目的に有効であることが知られている試薬との比較によって決定できる。

本発明の化合物の遊離基スカベンジャー性を決定するのに有用な検定の例は、ラットの脳のホモジェネートにおける脂質過酸化（パーオキシデーション）の試験官内の阻害によるものがある。

化合物のフリーラジカルスカベンジャーの性質は又、

スーパーオキシドラジカルが0.1mMキサンチンの存在下での4mUのキサンチンオキシターゼによって発生させられ、そして分光光度計検定において40 μ Mのニトロブルーテトラゾリウム（NBT）がジホルマーザン染料に還元されることによって検出されるC. パウチャンプ（Beauchamp）及び I. フリドビック（Fridovick）、（Analyt. Biochem. 1971, 44, 276-287）に記載される検定によっても評価され得る。30Uのスーパーオキシドディスムターゼが90%だけこの還元を抑制するが、これはスーパーオキシドラジカルによるものである。スーパーオキシドスカベンジャー（試験化合物）の存在下ではスーパーオキシドラジカルに対する競争が存在し、従ってNBTの色形成における還元は試験化合物のスーパーオキシドラジカルスカベンジャー性を実証する。

リピドパーオキシデーションの工程を抑制することは、J. ストック（stocks）ら（Clin. Sci. Mol. Med., 1974, 47, 215-222）の方法による生物流体の抗酸化活性を測定するための組織ホモゲネートを使用して検定でき、ここでは未処理の成長したスプラーグドウレイラットの大脳組織ホモゲネートが使用される。

希釈された大脳ホモゲネートの合計容量1mlの試料、及び適当な希釈度におけるスカベンジャーを有するものが培養される。非培養試料はバックグラウンドとして用いられる。対照はスカベンジャーなしで実験され、そし

て緩衝液のみを含有する試料がブランクとして用いられる。37℃で30分間培養後、200 μ lの35%過塩素酸を加え、試料を遠心分離し、そして800 μ lの上澄みを200 μ lの1%チオバルビツール酸と混合する。チオバルビツール酸反応性物質のピンク色の縮合生成物を100℃において沸騰する水浴中で15分間現像し、そして532nmで吸光度を読む。

心臓又は脳組織を含む生体外の組織での抑制のためには、化合物がこれらの組

織中に侵入しそしてこれらの組織中で遊離基スカベンジャーとして作用する能力を実証するのに、マウス中の脂質パーオキシデーションが使用できる。この検定は試験化合物の皮下投与による、雄のCD1マウスの予備処理を含む。1時間後組織を切り取りホモジナイズし、20mM磷酸カリウム緩衝液pH7.3 (0.14MKCl) 中で1+9 (w/v) とし、そして1mlの緩衝液中で37℃で30-120分間、1/100濃度で培養する。培養の終りに200 μ l の35%過塩素酸を加え、そして蛋白質を遠心分離で除去する。800mlの上澄みに200 μ l の1%TBAを加え、試料を100℃で15分間処理する。TBAアダクトを1mlのn ブタノール中に2回抽出する。蛍光をマロンジアルデヒドジメチルアセタールからつくった標準に対し、515nmの励起波長と553nmの放射波長で測定する。

刺激を受けた人白血球は、ラジカル及び他の酸素代謝物を放出し、これらは炎症の際には殺微生物剤として作

用する。同時にこれらはエラスターゼなどの蛋白質分解酵素を放出し、これらも殺微生物性であるが宿主の結合組織を脅かす可能性がある。内因性の α_1 プロテイナーゼ阻害剤 (α_1 Pi) は通常は蛋白質分解性の消化から宿主の組織を保護する。しかし、 α_1 Piは白血球に由来するオキシダントによって不活性化される。 α_1 Piの拮抗は開示されたラジカルスカベンジャーのしるしである。 α_1 Piのエラスターゼ阻害能力を50%保護するのに必要な濃度(PC₅₀) は、刺激を受けた存在する白血球の量に依存する。

方法：スコージーとチョウによって記載される方法に従った (J. L. スコージー (Skosey) 及びD. C. チョウ (Chow) 酸素ラジカル研究法ハンドブック Handbook of Methods for Oxygen Radical Research (グリーンワルドGreenwald, R. A., 編) 1985, 413-416頁, CRC Press, Boca Raton参照)。要するに、人の α_1 Piはスカベンジャーの非存在下又は存在下でジモザンで刺激された人の末梢血液の白血球とともに培養された。酸化的な不活性化から保護される α_1 Piの量は、その残留エラスターゼ阻害能力によって決定された。

炎症への関連性はワイスによって調べられた (S. J. ワイス (Weiss), N. England. J. Med., 1989, 320, 365-376)。

肺気腫は、 α_1 Piの遺伝的な欠失と関連する。タバコを吸っている間吸引されるオキシダントによってこの病気は更に強められ、このことは肺組織において α_1 Piの酸

化的不活性化に導かれる。(J. トラビス (Travis) 及びG. S. サルベセン (Salvesen), *Annu. Rev. Biochem.*, 1983, 52, 655-709を参照)。酸化された α_1 Piもリュウマチの滑液から単離された(P. S. ウォング (Wong) 及びJ. トラビス (Travis), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1980, 96, 1440-1454)。滑消の粘度の原因となっている巨大分子であるヒアルロン酸の分解は、インビトロで人の白血球から放出されたスーパーオキシラジカルによって引き起こされる(R. A. グリーンワルド (Greenwald) 及びS. A. モーク (Moak), *Inflammation*, 1986, 10, 15-30を参照)。更に、非ステロイド系抗炎症薬は白血球からのスーパーオキシラジカルの放出を抑制する(H. ストーム (strom) 及びI. アンフェルト-ローン (Ahnfelt-Ronne), *Agents and Actions*, 1989, 26, 235-237 及びM. ロッホ-アルベイラー (Roch-Arveiller), V. レベラント (Revelant), D. ファーム ヒュー (Pharm Huy), L. ママン (Maman), J. フォンターニユ (Fontagne), J. R. J. ソレンソン (Sorenson) 及び、J. P. ギラウド (Giroud), *Agents and Actions*, 1990, 31, 65-71)、そして5-アミノサリチル酸がラジカルスカベンジャー機構によって炎症性の腸の病気における治療活性を発揮する(I. アンフェルト-ローン (Ahnfelt-Ronne), O. H. ニールセン (Nielsen), A. クリステンセン (Christensen), E. ロングフォルツ (Langholz), V. ビンダー (Binder) 及びP. リー

ス (Riis), *Gastroenterology*, 1990, 98, 1162-1169を参照)。従って本発明の化合物は、述べられた病理学的な症状において有用であり、そして炎症性の腸の病気が特別な標的であり得ると信じられる。抗酸化剤の免疫刺激効果も、それらがトリガーされた白血球の存在下においてインビトロで、そして人のボランティアの予備処理後生体外で、リンパ球の活性を強めることが報告されている(R. アンダーソン (Anderson) 及びP. T. ラッキー (Lukey), *Ann. N. Y. Acad.*

Sci., 1987, 498, 229-247)。

従って標準のそしてよく知られた方法を使用して、ならびに有用であることが知られた化合物と比較することによって、過度のグルタミン酸放出のための神経毒性、ハンチントン病、アルツハイマー病及び他の認識の機能不全（例えば記憶、学習及び注意の欠落）、記憶喪失（健忘症）、及びパーキンソン病と関連する症状、ならびに心臓、肺、腎臓、すい臓及び脳組織における組織損傷であって虚血／再灌流によって誘発されたものの処置及び予防、及び出血ショックのための急性の血液喪失を鎮めることに関する病気の予防と治療において、化合物が有用なフリーラジカルスカベンジャーであることがわかる。

本発明の化合物は脳卒中、神経系の外傷、及び再灌流損傷の患者を処置するのに特に興味深い。本明細書では、これらの用語は次の意味を有している。

a) 脳卒中とは、血流の一時的な攪乱、梗塞、及び病巣塊や梗塞や出血の症状を生じる動静脈奇形の為の、脳の不全症を含む脳血管病を意味する。

b) 神経系の外傷とは、頭部又は脊髄に対する外傷を意味する。例えば、傷は頭蓋骨又は脊髄への侵入、又は衝撃点で組織を反対の極、即ち前頭葉又は側頭葉に於て傷つける急激な脳の加速又は減速から生じ得る。傷は、神経組織の傷、血管の傷、及び／又は、中立破壊、虚血及び／又は水腫中で生じる髄膜の傷からなり得る。

c) 再灌流の損傷とは、体のどこでも、任意の血液が除かれた組織中で、血液供給が再導入された時に生じる。例えば、心筋又は大脳の虚血区域の再灌流である。

本発明の化合物は予防的及び治療的の両方とも使用できる。治療投与の為の活性成分の量は広い範囲にわたって変化出来、処置される患者の種、その年齢、健康、性、体重、性質及び処置される症状のひどさに依存する。患者とは温血動物、例えばラット、マウス、犬、猫、モルモット、霊長類及び人を意味する。一般に投与される活性成分の治療上有効量は1日当たり体重Kg当たり、約0.1mg～30mgの範囲である。予防的投与に対しては、対応するより低い投与量が用いられ得る。好ましくは本発明の化合物は、化合物の治療的性質に実質的に影響しない化

化合物の投与を助ける任意の物質である製薬担体と組合せて患者に投与されるであろう。

最も好ましくは、特に治療剤が出来るだけ速やかに作用部位にたどり着くことが必須である、危機的状態、例えば、冠状動脈梗塞、脳卒中、及び外科的な干渉、ひどい再灌流損傷を生じる状態では、化合物は静脈内に投与される。

本発明の化合物はまた経口投与でき、非経口的に投与されるときよりも1日当たりより多くの活性成分を用いるのが好ましく、好ましくは1日当たり3～4回分割投与をする。好ましくは危機的な状況がすぎた後の腸内投与が、特に入院状態からの開放の後のそれが好ましい。化合物は錠剤、カプセル、ドラッギー、ロゼンジ、エルキシル、エマルジョン、懸濁液などの標準の投与単位形で投与で使用でき、局所投与が好ましい場合は、座薬又は舌下投与による。100～400mgの活性成分を含有する錠剤及びカプセルが腸内投与の好ましい形態である。もちろん炎症の処置に於いては、好ましい投与方法は炎症区域の場所に直接デポー注射によるのがよく、腸内投与のフォローアップを行う。

固体投与形、例えば錠剤を製造するにあたって、活性成分は一般に慣用の製薬担体又は賦形剤、例えばゼラチン、種々の澱粉、乳糖、磷酸カルシウム、又は粉末状の糖と共にブレンドされる。製薬担体という用語は本明細書では、錠剤顆粒の流れを改良し、そして錠剤物質の錠剤ダイ及びパンチの表面への付着を防止するのに用いら

れる潤滑剤も含んでいる。適当な潤滑剤には、例えば滑石、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸亜鉛が含まれる。また本明細書で用いられる製薬担体の定義には、投与の後錠剤の破壊及び溶解を助けるために加えられる崩壊剤、並びに、錠剤の美的品質を高め患者により受け入れ易くする為の着色及び／又は香味剤も含む。

液体投与単位形製剤の為の適当な液体賦形剤には、表面活性剤を添加した、又は添加しない、水及びアルコール類、例えばエタノール、ベンジルアルコール及びポリエチレングリコール類が含まれる。一般に好ましい液体賦形剤、特に注射

用製剤用には、水、生理的食塩水溶液、デキストロール、及びグリコール溶液、例えば水性プロピレングリコール又はポリエチレングリコール溶液が含まれる。注射の場所に於ける刺激を最小にするか又は除去するためにそのような組成物は約12～約17のHLBを有する非イオン性表面活性剤を含有し得る。そのような処方中の表面活性剤の量は約5～約15重量%の範囲である。表面活性剤は上記HLBを有する単一成分であるか又は所望のHLBを有する2又はそれ以上の成分の混合物であり得る。非経口処方で使用される表面活性剤の例はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えばソルビタンモノオレエート、及びエチレンオキシドとプロピレンオキシド／プロピレングリコール縮合によって形成

される疎水性基剤との高分子量アダクトである。ある種の局所及び非経口製剤中では種々の油が担体又は賦形剤として用いられ得る。そのような油の例は鉱油、グリセリド油、例えばラード油、たら肝油、ピーナツ油、胡麻油、コーン油、大豆油である。不溶性の化合物に対しては懸濁剤並びに粘度調整剤、例えばマグネシウムアルミニウムシリケート又はカルボキシメチルセルロースが加えられ得る。これらの賦形剤に加えて緩衝剤、防腐剤及び乳化剤も加えられ得る。保持型の浣腸の典型的な浣腸製剤は、一般に成人に対し約150mlよりもずっと少ない、小容量を用い、わずか数ミリリットルの典型的な容量が好ましい。保持型浣腸で使用する賦形剤及び溶媒はもちろん慢性的な刺激を避けるように選択されるべきで、種々の試薬の吸収を最少にするように選択されるべきである。

本発明化合物類は局所的にも投与できる。これは、好ましくは経皮吸収を促進することが知られているエタノールやジメチルスルホキシド (DMSO) のような溶媒を使用して、またその曲の付形剤を伴って、又は伴わずに、単に投与化合物の溶液をつくることによって達成できる。局所投与は、貯水 (レザボア) 又は多孔膜型の、又は固体基材変型のパッチを使用して達成するのが好ましい。

いくつかの適当な経皮デバイスは、米国特許第3,742,951号、第3,797,494号、第3,996,934号、及び第4,031,8

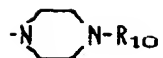
94号に記載されている。これらの装置は一般に、その表面の一方をなしている裏

張り材、他方の表面をなしている活性剤透過性接着剤層、及び両表面間には含まれた、活性剤を含有する少なくとも一つの貯液（レザボア）層を含有している。その代わりに、透過性接着剤層全体に分布する複数のマイクロカプセル中に活性剤を含有することができる。いずれの場合も、活性剤は貯液層又はマイクロカプセルから、膜を通して受容者の皮膚又は粘膜に接触している活性剤透過性接着剤層へ持続的に運ばれる。活性剤が皮膚を通して吸収される場合、活性剤の制御された所定の流れが受容者に投与される。マイクロカプセルの場合、カプセル化剤は膜としても機能しうる。

本発明に従って化合物類を経皮投与する別のデバイスでは、製薬活性化合物は基材の中に含有され、ここから化合物は所望の緩慢な、一定の制御された速度で運ばれる。基材は拡散又は微小多孔質を通じての流れによる化合物の放出に対して透過性である。放出は速度調節的である。膜を必要としないこのような系は、米国特許第3,921,636号に記載されている。少なくとも2種の放出がこれらの系で可能である。拡散による放出は、基材が非多孔性の時に生ずる。製薬上有効な化合物は基材自体の中に溶解し、拡散する。マイクロ多孔性の流れによる放出は、薬剤として有効な化合物が基材の多孔中の液相を通して運ばれる時に生ずる。

本発明の化合物は当業者に普通に知られた手段によってエロゾル製剤に入れることが出来る。エロゾル製剤は局所用エロゾルとしての用途に製造出来、また吸引用として製造できる。エロゾル製剤は溶液又は懸濁液の形態であり得、溶媒、噴射剤及び／又は分散剤などの他の成分を含有できる。エロゾル製剤の典型的な例はペンシルバニア州イーストンのマックパブリッシングカンパニー（Mack Publishing Company）のレミントンズファーマスーティカルサイエンス（Remington's Pharmaceutical Sciences）, 18編, pp1694-1712（1990）に示されている。

治療剤として使用するのに適した化合物の多くのクラスがそうである様に、ある種のサブゼネリック群及びある種の特定化合物が他よりも好ましい。本発明の場合には R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 部分がメチルであるのが好ましい。 R_5 がH又はホルミル及びアセチルを含めたアシル部分であるのが好ましい。Xは好ましくは CH_2 である。Aは好ましくは



であり、 R_{10} は好ましくは C_{1-6} アルキル、より好ましくは、 C_{1-3} アルキル、最も好ましくはメチルである。 R_{10} の他の好ましい形態は、アシルオキシアルキレン、特に $\text{---CH}_2\text{---OC(O)CH}_3$ 、ヒドロキシアルキル (C_{2-6}) 特に (CH_2) $_2\text{---OH}$ 、及びピリミジルである。

【 国 際 調 査 報 告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 93/02107

International Application No.

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁴		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. 5	C07D307/80; C07D405/06;	C07D307/79; C07D405/12;
	C07D307/81; A61K31/34	C07D307/84
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ¹		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. 5	C07D ; A61K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ¹		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT⁹		
Category ⁸	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP,A,0 413 668 (BIOMEDICA FOSCAMA INDUSTRIA CHIMICO-FARMACEUTICA S.P.A.) 20 February 1991 see page 2, line 1 - page 6, line 55; claims 1,19 ---	1
A	FR,A,2 634 766 (BIOMEDICA FOSCAMA INDUSTRIA CHIMICO-FARMACEUTICA S.P.A.) 2 February 1990 see page 1, line 1 - page 4, line 24; claim 1 ---	1
A	EP,A,0 281 261 (H. LUNDBECK A/S) 7 September 1988 see page 2, line 1 - line 54; claim 1; examples 13-23 ---	1
-/--		
<p>⁸ Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
21 JUNE 1993	30.06.93	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE	CHOULY J.	

International Application No

PCT/US 93/02107

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
A	EP,A,0 345 593 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 13 December 1989 see abstract and claims -----	1
A	US,A,4 975 457 (K.M. RUPPRECHT ET AL.) 4 December 1990 see abstract and claims -----	1
T	EP,A,0 483 772 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 6 May 1992 see abstract; page 7, line 1-line 29 and claims 1,22 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 93/02107

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 11 and 12 are directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

US 9302107
SA 71645

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

21/06/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0413668	20-02-91	AU-B- 634570	25-02-93
		AU-A- 6128090	21-02-91
		CA-A- 2023522	19-02-91
		CN-A- 1049499	27-02-91
		JP-A- 3236383	22-10-91
		US-A- 5114966	19-05-92
FR-A-2634766	02-02-90	BE-A- 1003255	11-02-92
		CH-A- 679583	13-03-92
		DE-A, C 3925496	22-02-90
		GB-A, B 2221463	07-02-90
		JP-A- 2078675	19-03-90
		SE-A- 8902603	02-02-90
		US-A- 4999350	12-03-91
		US-A- 5041568	20-08-91
EP-A-0281261	07-09-88	AU-B- 608293	28-03-91
		AU-A- 1216788	01-09-88
		DE-A- 3870666	11-06-92
		JP-A- 63264557	01-11-88
		US-A- 4847254	11-07-89
		US-A- 4946863	07-08-90
EP-A-0345593	13-12-89	JP-A- 2076869	16-03-90
		US-A- 4978761	18-12-90
US-A-4975457	04-12-90	CA-A- 2025478	26-03-91
		EP-A- 0420570	03-04-91
		JP-A- 3130277	04-06-91
EP-A-0483772	06-05-92	None	

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 307/84		8217-4C	
405/06	2 3 9	7602-4C	
405/12	2 3 9	7602-4C	
(72) 発明者	ペティー, マーガレット エー.		
	フランス国 ストラスブルグ エフー		
	67000 アリー ド ラ ロバートソウ		
	2		
(72) 発明者	ボルケニウス, フランク		
	ドイツ国 ケール ディー—7640 パイア		
	ーケラーストラッセ 15B		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.